

Абатацепт и риск сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите: современные данные

Попкова Т.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Одной из основных причин летальности при ревматоидном артрите (РА) являются сердечно-сосудистые осложнения (ССО) — инфаркт миокарда (ИМ), инсульт и внезапная сердечная смерть, — обусловленные ранним развитием и быстрым прогрессированием атеросклероза сосудов.

Показано, что при РА возникновение атеросклероза и его клинических проявлений обусловлено традиционными факторами риска (ТФР) и иммуновоспалительными механизмами, лежащими в основе патогенеза этих заболеваний. Поскольку ключевая роль в развитии атеросклероза и связанных с ним ССО при РА принадлежит хроническому воспалению и аутоиммунным нарушениям, важное место в их профилактике занимает эффективная противовоспалительная терапия.

В обзоре представлены современные данные о влиянии абатацепта на общую летальность и ССО, ТФР сердечно-сосудистых заболеваний, клинические и субклинические проявления атеросклероза при РА.

Ключевые слова: сердечно-сосудистый риск; ревматоидный артрит; генно-инженерные биологические препараты; абатацепт.

Контакты: Татьяна Валентиновна Попкова; popkovatv@mail.ru

Для ссылки: Попкова Т.В. Абатацепт и риск сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите: современные данные. Современная ревматология. 2017;11(4):56–61.

Abatacept and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: update

Popkova T.V.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522*

Cardiovascular events (CVEs), such as myocardial infarction, stroke, and sudden cardiac death, which are due to the early development and rapid progression of atherosclerosis, are one of the main causes of mortality in rheumatoid arthritis (RA).

Traditional risk factors (TRFs) and immunoinflammatory mechanisms underlying the pathogenesis of these diseases are shown to be responsible for atherosclerosis and its clinical manifestations in RA. Since the key role in the development of atherosclerosis and related CVEs in RA is played by chronic inflammation and autoimmune disorders, effective anti-inflammatory therapy occupies an important place in the prevention of the latter.

The review gives an update on the effect of abatacept on overall mortality and CVEs, TRFs for cardiovascular disease, and the clinical and subclinical manifestations of atherosclerosis in RA.

Keywords: cardiovascular risk; rheumatoid arthritis; biological agents; abatacept.

Contact: Tatiana Valentinovna Popkova; popkovatv@mail.ru

For reference: Popkova TV. Abatacept and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: update. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(4):56–61.

DOI: <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2017-4-56-61>

Ревматоидный артрит (РА) — заболевание с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Сердечно-сосудистые катастрофы — инфаркт миокарда (ИМ), инсульт и внезапная сердечная смерть, — связанные с ранним развитием и быстрым прогрессированием атеросклероза сосудов, являются одной из основных причин летальности при РА [1–3].

Метаанализ 17 проспективных исследований свидетельствует о повышении уровня сердечно-сосудистой смертности при РА на 60% по сравнению с аналогичным показателем в общей популяции, причем за последние 50 лет не наблюдается тенденции к ее снижению [4]. Относи-

тельный риск (ОР) развития ССО при РА выше, чем при сахарном диабете 2-го типа и остеоартрите [5, 6].

Сердечно-сосудистые катастрофы при РА характеризуются множественным поражением коронарных сосудов; ранними рецидивами острого коронарного синдрома; увеличением летальности после первого ИМ; высокой частотой безболевого ишемии миокарда и «бессимптомного» ИМ (ОР — 5,8 и 2,13 соответственно) [7–11]. У больных РА отмечен низкий процент «критических» стенозов коронарных артерий, но при этом установлены высокая частота «ранних» бляшек и выраженные признаки воспаления сосудистой стенки [12].

Клинические проявления атеросклероза (стенокардия, ИМ, поражение мозговых и периферических артерий) наблюдаются у 20–25% пациентов с РА. Субклинические его признаки в виде дисфункции эндотелия, снижения эластичности мелких и крупных сосудов, увеличения системной сосудистой резистентности и толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, формирования атеросклеротических бляшек (АТБ) регистрируются значительно чаще (у 35–50% больных), причем степень выраженности этих изменений нарастает с увеличением длительности болезни [11, 13–15].

В многочисленных исследованиях показано, что при РА развитие ССО обусловлено традиционными факторами риска (ТФР) и хроническим воспалением/аутоиммунными нарушениями, лежащими в основе патогенеза этих заболеваний [1, 16].

Субклиническое (low grade) и выраженное (high grade) воспаление в сосудистой стенке, свойственное хроническим воспалительным заболеваниям, создает предпосылки для раннего поражения сердечно-сосудистой системы [17, 18]. До начала заболевания происходит накопление ТФР, а затем системное ревматоидное воспаление приводит к развитию клинических проявлений атеросклероза [19]. Так, по данным ряда авторов [10, 20], сразу после дебюта РА отмечается резкое увеличение (на 60%) риска развития ИМ.

Показано, что важную роль в развитии ССО при РА играет тяжесть заболевания, характеризующаяся высоким суммарным счетом, наличием внесуставных проявлений, выраженностью функциональной недостаточности суставов, позитивностью по ревматоидному фактору (РФ)/антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и высоким уровнем таких маркеров воспаления, как СОЭ, СРБ, интерлейкин (ИЛ) 6 [21–27].

При стратификации количества факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных РА показано, что риск ССО в 7 раз выше (ОР – 7,47; 95% доверительный интервал, ДИ – 4,2–10,7) при сочетании более двух ТФР и трех РА-связанных факторов риска [28].

Для понимания роли системного воспаления в развитии сердечно-сосудистых катастроф у больных РА принципиальное значение имеет концепция о сходстве патогенетических механизмов аутоиммунного воспаления и атеросклероза. Многие иммунологические маркеры ССО в высоких концентрациях определяются у пациентов за несколько лет до развития РА. С одной стороны, они являются предикторами атеротромботических осложнений, ассоциируясь с ТФР сердечно-сосудистых заболеваний, а с другой – отражают течение хронического воспалительного процесса при РА [11, 13, 26, 29–32].

При хронической активации иммунного ответа наблюдается гиперпродукция провоспалительных (фактор некроза опухоли α – ФНО α , ИЛ6, ИЛ1 β , ИЛ8, ИЛ12, ИЛ15, ИЛ7) и относительная недостаточность синтеза противовоспалительных (ИЛ4, ИЛ10, антагонист рецептора ИЛ1, трансформирующий фактор роста β – ТФР β) цитокинов. Дисбаланс цитокиновой сети способствует развитию сосудистых нарушений, составляя основу атеротромбоза (дисфункция эндотелия, вазоконстрикция, перекисное окисление липидов и липопротеинов, гиперкоагуляция) и приводя в дальнейшем к формированию и дестабилизации АТБ и возникновению ССО [13, 33–36].

Примечательно, что клеточный состав АТБ и воспалительного инфильтрата синовиальной оболочки при РА сходен (локальное накопление моноцитов, макрофагов, Т-клеток) [37]. Доказано, что при АС и РА существует одинаковый профиль активации системного и местного иммунитета (усиление Th1-иммунного ответа): активация Т-клеток и тучных клеток, продукция провоспалительных цитокинов, повышение уровня α -металлопротеиназы, способствующее разрушению внеклеточного матрикса, а также увеличение экспрессии молекул адгезии лейкоцитов [38, 39]. Цитокины играют двойственную роль: Th1-зависимые и провоспалительные цитокины способствуют развитию и прогрессированию АС, в то время как противовоспалительные цитокины, связанные с регуляторными Т-клетками (T-reg), оказывают отчетливое антиатерогенное действие [40].

Наряду с активированными Т-клетками и макрофагами АТБ содержит небольшое количество активированных В-клеток, тучных и дендритных клеток. Имеются данные о клональной экспансии CD4+CD28-Т-клеток в нестабильной АТБ у пациентов с нестабильной стенокардией. В периферической крови у больных РА также наблюдается увеличение количества CD4+CD28-Т-лимфоцитов, коррелирующее с выраженностью дисфункции эндотелиальных клеток и атеросклеротическим поражением сонных артерий. При этом ФНО α обладает способностью подавлять экспрессию CD28 на мембране CD4+-Т-лимфоцитов [41].

Таким образом, аутоиммунное воспаление – основной фактор риска развития клинических и субклинических проявлений АС, поэтому не случайно хронический воспалительный артрит рассматривают как естественную модель для изучения атеросклероза, ускоренное развитие которого можно расценивать как своеобразное системное проявление РА.

Поскольку в развитии АС и связанных с ним ССО при РА ключевую роль играют хроническое воспаление и аутоиммунные нарушения, важное место в их профилактике занимает эффективная противовоспалительная терапия. Адекватный контроль воспаления позволяет снижать риск сосудистых катастроф. В связи с этим несомненный интерес представляет изучение кардиоваскулярных эффектов генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), которые селективно блокируют важные звенья иммунопатогенеза РА [42–49]. Полагают, что эти препараты, с одной стороны, оказывают антиатерогенное действие за счет подавления «воспалительного» компонента атеротромбоза, а с другой – могут негативно влиять на сосудистую стенку, систему транспорта холестерина (ХС) крови и коагуляции, тем самым увеличивая риск сердечно-сосудистых катастроф.

Важным направлением в лечении РА является подавление патологической активации Т-лимфоцитов, один из подходов к которой связан с блокадой ко-стимуляции Т-клеток [50]. Абатацепт (АБЦ; CTLA4-Ig) – димерный рекомбинантный белок человека, избирательно угнетающий активацию Т-клеток подобно эндогенному CTLA4. В международных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) получены доказательства высокой эффективности и хорошей переносимости АБЦ у больных РА. Однако механизмы влияния АБЦ на сердечно-сосудистую систему изучены недостаточно.

М.С. Hochberg и соавт. [51] проанализировали и обобщили данные клинических исследований (краткосрочных и долгосрочных) о влиянии АБЦ на сердечно-сосудистую сис-

ОБЗОРЫ

Частота нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы под влиянием терапии АБЦ в течение краткосрочного, долгосрочного и кумулятивного периодов [51]

Нарушения со стороны ССС	Краткосрочный период (n=3173) пациенто (n=1099) АБЦ (n=3173)		Долгосрочный период (n=3256)	Кумулятивный период (n=4149)
НЯ:				
п	64	161	340	471
частота	7,71 (5,94–9,85)	7,08 (6,03–8,26)	3,73 (3,35–4,15)	4,21 (3,84–4,61)
СНЯ:				
п	19	33	113	146
частота	2,24 (1,35–3,50)	1,42 (0,98–1,99)	1,18 (0,97–1,41)	1,22 (1,03–1,44)

Примечание. ССС – сердечно-сосудистая система.

тему у больных РА. Кумулятивный период наблюдения включал 4149 пациентов с общим количеством 12 132 пациенто-лет. В таблице представлена частота нежелательных явлений (НЯ) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ), связанных с нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы. При длительном применении АБЦ не отмечено увеличения частоты НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы, ежегодная частота СНЯ также оставалась стабильной.

Метаанализ семи долгосрочных РКИ, посвященных оценке эффективности и безопасности АБЦ в лечении РА, также не выявил увеличения частоты ССО при его использовании [52].

В ряде исследований продемонстрированы кардиоваскулярные эффекты ГИБП ритуксимаба – РТМ (анти-CD-20-моноклональные антитела) и тоцилизумаба – ТЦЗ (ингибитор рецептора ИЛ6) [53, 54]. Так, Т. Jin и соавт. [53] показали, что снижение риска развития ССО на фоне лечения РТМ связано с уменьшением сыровоточного уровня протромботических показателей (фибриноген, D-димер, тканевый активатор плазминогена). В исследовании Н.Г. Raterman и соавт. [54], включавшем 49 пациентов с РА, которые ответили на терапию РТМ, выявлено уменьшение индекса атерогенности.

Неоднозначны результаты, свидетельствующие об увеличении риска ССО у больных РА на фоне лечения ТЦЗ, в связи с повышением уровня ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) после начала терапии. При этом в РКИ и постмаркетинговых исследованиях использование препарата не ассоциировалось с увеличением риска сердечно-сосудистых катастроф [55, 56].

J. Zhang и соавт. [57] провели сравнительное ретроспективное когортное исследование, в котором проанализирована частота развития ишемической болезни сердца (ИБС) у больных РА на фоне приема ГИБП с разным механизмом действия. В исследование были включены пациенты с РА (n=47 193, период наблюдения – с 2006 по 2012 г.) в возрасте 65 лет и старше, не имевшие ИБС на момент начала лечения. Общая частота развития ИМ составила от 5,7 до 8,8 случая на 1000 человеко-лет. ОР развития ИМ оказался значительно ниже в группе пациентов с РА, принимавших АБЦ, по сравнению с группой больных, получавших ФНОα (этанерцепт и инфликсимаб).

В последнее время опубликованы данные пилотных исследований с незначительным числом участников, в которых прослежено влияние АБЦ на традиционные кардиоваскулярные факторы риска и ранние проявления поражения сердечно-сосудистой системы. S. Mathieu и соавт. [58] изучали влияние АБЦ на артериальную ригидность при

РА, измеренную с помощью маркеров субклинического атеросклероза – индекса аугментации и скорости пульсовой волны. В это исследование вошли пациенты с РА (n=21), средний возраст – 65 лет. Через 6 мес лечения АБЦ при снижении активности РА отмечены существенное увеличение показателей артериальной жесткости и незначительное повышение уровня ХС, ХС ЛПНП и ХС липопротеинов высокой плотности, снижение индекса атерогенности. Авторы предположили, что через 6 мес терапии АБЦ показатели артериальной ригидности не улучшались из-за недостаточного уменьшения системного воспаления. В то же время применение селективного ингибитора ко-стимуляции Т-лимфоцитов оказывало благоприятное влияние на липидный профиль крови, что делает необходимым проведение более долгосрочного исследования с оценкой его результатов.

В работе итальянских исследователей [59], включавшей больных с умеренной/высокой активностью РА (n=15, средний возраст – 52,7 года, длительность болезни – 52,0 мес), оценено влияние АБЦ на углеводный обмен. Через 6 мес лечения АБЦ выявлены снижение активности РА (DAS28), повышение индекса чувствительности к инсулину и снижение уровня гликированного гемоглобина без изменения индекса массы тела (ИМТ). Авторы полагают, что у больных РА лечение АБЦ повышает чувствительность к инсулину, не влияя на функцию β-клеток.

Данные клинической практики, в том числе национальных регистров пациентов, страдающих РА, свидетельствуют о том, что избыточная масса тела является универсальным фактором, ассоциирующимся с недостаточной эффективностью некоторых ГИБП, прежде всего ингибиторов ФНОα [60]. F. Iannone и соавт. [61] проспективно проанализировали влияние ИМТ на клиническую эффективность АБЦ у пациентов с РА. Первичная конечная точка исследования – сохранение эффекта АБЦ у пациентов с различной массой тела, вторичная – частота ответа по критериям EULAR/LUNDEX через 6/12 мес. Из 2015 пациентов с РА, получавших терапию АБЦ, у 380 (18,9%) диагностировано ожирение (ИМТ>30 кг/м²). Было показано, что при 2-летнем наблюдении избыточная масса тела не влияла на эффективность терапии АБЦ.

У пациентов с РА все ГИБП примерно в одинаковой степени эффективнее стандартных базисных противовоспалительных препаратов, однако у 30–60% больных на фоне терапии этими препаратами также не удается достигнуть ремиссии [62]. При этом некоторые пациенты изначально не отвечают на терапию (первичная резистентность), а у других наблюдается снижение эффективности, несмотря на

ОБЗОРЫ

увеличение дозы препарата или перевод на другой препарат со сходным механизмом действия (вторичная резистентность). В связи с этим возникает необходимость в идентификации прогностических факторов ответа на лечение и сохранения эффекта в клинической практике.

В промежуточном анализе наблюдательного исследования ACTION, инициированного в Канаде и Европе и включавшего 834 пациента с РА, определены прогностические факторы сохранения эффекта АБЦ. Оказалось, что риск прекращения терапии АБЦ был значимо ниже у АЦЦП-позитивных больных РА, которые имели кардиоваскулярную патологию (ИБС, сердечная недостаточность, пороки клапанов, нарушение ритма сердца), а также у получавших ранее менее двух ингибиторов ФНОα [63].

При РА установлен долгосрочный благоприятный профиль безопасности АБЦ [64]. Использование АБЦ не имеет абсолютных противопоказаний у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в отличие от ингибиторов ФНОα, применение которых не рекомендовано при умеренной/тяжелой сердечной недостаточности, что может ограничивать варианты переключения пациентов с одного ГИБП на другой.

В целом эти результаты свидетельствуют о том, что АБЦ может быть препаратом выбора у больных с высоким кардиоваскулярным риском, однако это требует подтверждения в дальнейших исследованиях.

Интересные данные получены S. Ajeganova и соавт. [65] при изучении роли иммунологических показателей РФ/АЦЦП в развитии ССО и увеличении летальности в продольном исследовании трех европейских когорт. Анализируя когорты BARFOT, NOAR, EAC, включавшие 2331 пациента с ранним РА, эти авторы показали, что РФ-позитив-

ность ассоциируется с увеличением общей смертности: HR (Hazard ratio — отношение рисков) — 1,30 (от 1,04 до 1,63), а наличие АЦЦП — с увеличением сердечно-сосудистой летальности: HR — 1,52 (1,04–2,21).

Ранее также было продемонстрировано увеличение риска развития ИБС в зависимости от наличия АЦЦП. Так, у 672 пациентов с РА, серопозитивных по АЦЦП, вероятность развития ИБС оказалась в 3 раза выше, чем у больных, не имеющих АЦЦП [66].

В связи с этим наибольший интерес представляют исследования AVERT, AGREE, AMPLE, в которых проведен анализ неблагоприятных прогностических маркеров при лечении АБЦ больных ранним РА. Показано, что при достижении ремиссии DAS28-СРБ <2,6 балла через 12 мес, комбинированная терапия АБЦ + метотрексат приводила к снижению доли пациентов с положительными изотипами АЦЦП-IgM на 43,3% (56,7% против 100%) [67].

M. Scarsi и соавт. [68] предположили, что лечение АБЦ у пациентов с РА может уменьшить признаки активации поликлональных В-клеток, вызвать тенденцию к нормализации уровня в сыворотке крови различных классов иммуноглобулинов, снизить титры АЦЦП и РФ, а также количество клеток с посткоммутационной памятью.

Таким образом, в этих работах подтверждена ключевая роль воспаления в развитии ССО при РА. В большинстве исследований продемонстрировано положительное влияние АБЦ на сердечно-сосудистую систему и факторы риска, связанные с сердечно-сосудистыми катастрофами у больных РА. Вместе с тем необходимо проведение проспективных исследований, которые позволят более точно определить роль Т-клеток и их ингибирования в развитии и профилактике ССО при РА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Атеросклероз при ревматических заболеваниях. В кн.: Ревматология: клинические рекомендации. Москва: Гэотар Медиа; 2010. С. 678–702. [Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Atherosclerosis in rheumatic diseases. In: *Rheumatologiya: klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology: clinical guidelines]. Moscow: Geotar Media; 2010. P. 678–702.]
2. Peters MJ, Symmons DP, McCarey DW, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis — TASK FORCE «Cardiovascular risk management in RA». *Ann Rheum Dis*. 2010 Feb;69(2):325–31. doi: 10.1136/ard.2009.113696. Epub 2009 Sep 22.
3. Meune C, Touze E, Trinquart L, et al. High risk of clinical cardiovascular events in RA: levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010 Apr;103(4):253–61. doi: 10.1016/j.acvd.2010.03.007. Epub 2010 May 18.
4. Meune C, Touze E, Trinquart L, et al. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Oct;48(10):1309–13. doi: 10.1093/rheumatology/kep252. Epub 2009 Aug 20.
5. Van Halm VP, Peters VP, Voskuyl MJ, et al. Rheumatoid arthritis versus type 2 diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study. *Ann Rheum Dis*. 2009 Sep;68(9):1395–400. doi: 10.1136/ard.2008.094151. Epub 2008 Aug 12.
6. Nielsen MM, van Sijl AM, Peters MJ, et al. Cardiovascular disease prevalence in a primary care cohort of individuals with inflammatory arthritis, diabetes, and osteoarthritis: a comparative cross-sectional study. *Arthritis Rheum*. 2010;62 suppl 10: 2211.
7. Warrington KJ, Kent PD, Frye RL, et al. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for multi-vessel coronary artery disease: a case control study. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(5):R984–91. Epub 2005 Jun 29.
8. Douglas KM, Pace AV, Treharne GJ, et al. Excess recurrent cardiac events in rheumatoid arthritis patients with acute coronary syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2006 Mar;65(3):348–53. Epub 2005 Aug 3.
9. Södergren A, Stegmayr B, Lundberg V, et al. Increased incidence of and impaired prognosis after acute myocardial infarction among patients with seropositive rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Feb;66(2):263–6. Epub 2006 Jul 19.
10. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths rheumatoid arthritis. A population-based controlled study. *Arthritis Rheum*. 2005 Feb;52(2):402–11.
11. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2005 Mar;52(3):722–32.
12. Aubry MC, Maradit-Kremers H, Reinalda MS, et al. Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2007 May;34(5):937–42. Epub 2007 Mar 15.
13. Насонов ЕЛ. Антифосфолипидный синдром. Москва: Литтерра; 2004. 440 с. [Nasonov EL. *Antifosfolipidnyi sindrom* [Antiphospholipid syndrome]. Moscow: Litterra; 2004. 440 p.]
14. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ. Кардиоваскулярные проблемы ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2004;42(4):4–9. [Nasonov EL, Popkova TV.

- Cardiovascular problems of rheumatology. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(4):4-9. (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2004-794
15. Gazi IF, Boumpas DT, Mikhailidis DP, et al. Clustering of cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: the rationale for using statins. *Clin Exp Rheumatol*. 2007 Jan-Feb; 25(1):102-11.
 16. Teir J, Koduri G, Meadows A, et al. Letter to the editor (other). An audit of recording cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in centres in East Anglia and the South East. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Aug;47(8):1252-4. doi: 10.1093/rheumatology/ken232. Epub 2008 Jun 23.
 17. Sattar N, McCarey DW, Capell H, et al. Explaining how «high-grade» systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003 Dec 16;108(24):2957-63.
 18. Александрова ЕН, Новиков АА, Насонов ЕЛ. Высокочувствительные методы определения С-реактивного белка (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2004;(11):16–8. [Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. Highly sensitive methods for the determination of C-reactive protein (literature review). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2004;(11):16–8. (In Russ.).]
 19. Van Halm VP, Nielen MM, Nurmohamed MT, et al. Lipids and inflammation: serial measurements of the lipid profile of blood donors who later developed rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Feb; 66(2):184-8. Epub 2006 Jun 7.
 20. Holmqvist ME, Wedren S, Jacobsson LT, et al. Rapid increase in myocardial infarction risk following diagnosis of RA amongst patients diagnosed between 1995 and 2006. *J Intern Med*. 2010 Dec;268(6):578-85. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02260.x.
 21. Goodson NJ, Symmons DP, Scott DG, et al. Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis: a ten-year follow up study of a primary care-based inception cohort. *Arthritis Rheum*. 2005 Aug;52(8):2293-9.
 22. Poole CD, Conway P, Currie CJ. An evaluation of the association between C-reactive protein, the change in C-reactive protein over one year, and all-cause mortality in chronic immune-mediated inflammatory disease managed in UK general practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Jan;48(1):78-82. doi: 10.1093/rheumatology/ken415.
 23. Jacobsson LT, Turesson C, Hanson RL, et al. Joint swelling as a predictor of death from cardiovascular disease in a population study of Pima Indians. *Arthritis Rheum*. 2001 May;44(5):1170-6.
 24. Wallberg-Jonsson S, Johansson H, Ohman ML, et al. Extent of inflammation predicts cardiovascular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis. A retrospective cohort study from disease onset. *J Rheumatol*. 1999 Dec;26(12):2562-71.
 25. Rho YH, Chung CP, Oeser A, et al. Inflammatory mediators and premature coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009 Nov 15;61(11):1580-5. doi: 10.1002/art.25009.
 26. Goodson NJ, Wiles NJ, Lunt M, et al. Mortality on early inflammatory arthritis: cardiovascular mortality in seropositive patients. *Arthritis Rheum*. 2002 Aug;46(8):2010-9.
 27. Lopez-Longo FJ, Oliver-Minarro D, de la Torre I, et al. Association between anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009 Apr 15;61(4):419-24. doi: 10.1002/art.24390.
 28. Solomon DH, Kremer J, Curtis JR, et al. Explaining the cardiovascular risk associated with rheumatoid arthritis: traditional risk factors versus markers of rheumatoid arthritis severity. *Ann Rheum Dis*. 2010 Nov;69(11):1920-5. doi: 10.1136/ard.2009.122226. Epub 2010 May 5.
 29. Karlson EW, Chibnik LB, Tworoger SS, et al. Biomarkers of inflammation and development of rheumatoid arthritis in women from two prospective cohort studies. *Arthritis Rheum*. 2009 Mar;60(3):641-52. doi: 10.1002/art.24350.
 30. Gerli R, Bartoloni Bocci E, Sherer Y, et al. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies with subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008 May;67(5):724-5. doi: 10.1136/ard.2007.073718.
 31. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *Am Heart J*. 1999 Nov;138(5 Pt 2):S419-20.
 32. Libby P. Vascular biology of atherosclerosis: overview and state of the art. *Am J Cardiol*. 2003 Feb 6;91(3A):3A-6A.
 33. Montecucco F, Mach F. Common inflammatory mediators orchestrate pathophysiological processes in rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Jan;48(1):11-22. doi: 10.1093/rheumatology/ken395. Epub 2008 Oct 16.
 34. Sattar N, McInnes IB. Vascular comorbidity in rheumatoid arthritis: potential mechanisms and solutions. *Curr Opin Rheumatol*. 2005 May;17(3):286-92.
 35. Tedgui A, Mallat Z. Anti-inflammatory mechanisms in the vascular wall. *Circ Res*. 2001 May 11;88(9):877-87.
 36. Brennan FM, McInnes IB. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest*. 2008 Nov;118(11):3537-45. doi: 10.1172/JCI36389.
 37. Full LE, Ruisanchez C, Monaco C. The inextricable link between atherosclerosis and prototypical inflammatory diseases rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(2):217. doi: 10.1186/ar2631. Epub 2009 Apr 3.
 38. Libby P. Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. *Am J Med*. 2008 Oct;121(10 Suppl 1):S21-31. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.06.014.
 39. Pasceri V, Yeh ET. A tale of two diseases: Atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation*. 1999 Nov 23;100(21):2124-6.
 40. Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev*. 2006 Apr;86(2):515-81.
 41. Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология: национальное руководство. Москва: Гэотар-Медиа; 2008. 720 с. [Nasonov EL, Nasonova VA, redaktory. *Revmatologiya: natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology: national guidelines]. Moscow: Geotar-Media; 2008. 720 p.]
 42. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999 Feb 11;340(6):448-54.
 43. Woods A, Brull DJ, Humphries SE, et al. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6. *Eur Heart J*. 2000 Oct;21(19):1574-83.
 44. Rattazzi M, Puato M, Faggini E, et al. C-reactive protein and interleukin-6 in vascular disease: culprits or passive bystanders? *J Hypertens*. 2003 Oct;21(10):1787-803.
 45. Dixon WG, Symmons DP. What effects might anti-TNF α treatment be expected to have on cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis? A review of the role of TNF α in cardiovascular pathophysiology. *Ann Rheum Dis*. 2007 Sep;66(9):1132-6. Epub 2007 Jan 24.
 46. Kerekes G, Soltesz P, Der H, et al. Effects of rituximab treatment on endothelial dysfunction, carotid atherosclerosis, and lipid profile in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2009 Jun;28(6):705-10. doi: 10.1007/s10067-009-1095-1. Epub 2009 Mar 25.
 47. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Vazquez-Rodriguez TR, et al. Short-term improvement of endothelial function in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients refractory to tumor necrosis factor alpha blocker therapy. *Arthritis Rheum*. 2008 Dec 15;59(12):1821-4. doi: 10.1002/art.24308.
 48. Raterman HG, Han NM, et al. Rituximab alters the HDL particle from a pro-inflammatory property in good responding rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2010;62 (suppl.10):332
 49. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ. Перспективы применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при ревматоидном артрите. Клиническая фармакология и терапия. 2006;(1):55-8. [Nasonov EL, Karateev DE. Prospects of application of monoclonal antibodies to b-lymphocytes (rituximab) in rheumatoid

- arthritis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2006;(1):55-8. (In Russ.).
50. Goronzy JJ, Weyand CM. Rheumatoid arthritis. *Immunol Rev*. 2005 Apr;204:55-73.
51. Hochberg MC, Westhovens R, Aranda R, et al. Long-term safety of abatacept: Integrated analysis of clinical program data of up to 7 years of treatment. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(10):S1. Abstract 390. ACR/ARHP Annual Scientific Meeting
52. Maxwell L, Singh JA. Abatacept for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;(4):CD007277. doi: 10.1002/14651858.CD007277
53. Jin T, Bokarewa M, Amu S, Tarkowski A. Impact of short-term therapies with biologics on prothrombotic biomarkers in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 May-Jun; 27(3):491-4.
54. Raterman HG, Levels H, Voskuyl AE et al. HDL protein composition alters from proatherogenic into less atherogenic and proinflammatory in rheumatoid arthritis patients responding to rituximab. *Ann Rheum Dis*. 2013 Apr;72(4):560-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201228. Epub 2012 May 15.
55. Schiff MH, Kremer JM, Jhreis A, et al. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(5):R141. doi: 10.1186/ar3455
56. Curtis JR, Perez-Gutthann S, Suissa S, et al. Actemra Pharmacovigilance Board. Tocilizumab in rheumatoid arthritis: a case study of safety evaluations of a large postmarketing data set from multiple data sources. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Feb;44(4):381-8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.07.006. Epub 2014 Jul 27.
57. Zhang J, Xie F, Yun H, et al. Comparative effects of biologics on cardiovascular risk among older patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(10):1813-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207870
58. Mathieu S, Couderc M, Glace B, et al. Effects of 6 months of abatacept treatment on aortic stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Biologics*. 2013;7:259-64. doi: 10.2147/BTT.S52003. Epub 2013 Dec 2.
59. Ursini F, Russo E, Letizia Hribal M, et al. Abatacept improves whole-body insulin sensitivity in rheumatoid arthritis: an observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2015 May;94(21):e888. doi: 10.1097/MD.0000000000000888.
60. Gremese E, Carletto A, Padovan M, et al; Gruppo Italiano di Studio sulle Early Arthritis (GISEA). Obesity and reduction of the response rate to anti-tumor necrosis factor α in rheumatoid arthritis: an approach to a personalized medicine. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Jan;65(1):94-100. doi: 10.1002/acr.21768.
61. Iannone F, Courvoisier DS, Gottenberg JE, et al. Body mass does not impact the clinical response to intravenous abatacept in patients with rheumatoid arthritis. Analysis from the pan-European registry collaboration for abatacept (PANABA). *Clin Rheumatol*. 2017 Apr;36(4):773-779. doi: 10.1007/s10067-016-3505-5. Epub 2016 Dec 14.
62. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014 Mar;73(3):492-509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573. Epub 2013 Oct 25.
63. Nüßlein HG, Alten R, Galeazzi M., et al. Prognostic factors for abatacept retention in patients who received at least one prior biologic agent: an interim analysis from the observational, prospective ACTION study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Jul 30;16:176. doi: 10.1186/s12891-015-0636-9.
64. Weinblatt ME, Moreland LW, Westhovens R, et al. Safety of abatacept administered intravenously in treatment of rheumatoid arthritis: integrated analyses of up to 8 years of treatment from the abatacept clinical trial program. *J Rheumatol*. 2013 Jun; 40(6):787-97. doi: 10.3899/jrheum.120906. Epub 2013 Apr 15.
65. Ajeganova S, Humphreys JH, Verheul MK, et al. Anticitrullinated protein antibodies and rheumatoid factor are associated with increased mortality but with different causes of death in patients with rheumatoid arthritis: a longitudinal study in three European cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2016 Nov; 75(11):1924-1932. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208579. Epub 2016 Jan 12.
66. Lopez-Longo FJ, Oliver-Minarro D, de la Torre I, et al. Association between anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009 Apr 15;61(4):419-24. doi: 10.1002/art.24390.
67. Emery P, Burmester GR, Bykerk VP, et al. Evaluating drug-free remission with abatacept in early rheumatoid arthritis: results from the phase 3b, multicentre, randomised, active-controlled AVERT study of 24 months, with a 12-month, double-blind treatment period. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jan;74(1):19-26. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206106. Epub 2014 Nov 3.
68. Scarsi M, Paolini L, Ricotta D, et al. Abatacept reduces levels of switched memory B cells, autoantibodies, and immunoglobulins in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2014 Apr;41(4):666-72. doi: 10.3899/jrheum.130905. Epub 2014 Mar 1.

Поступила 20.09.2017

Исследование поддержано ООО «Бристол-Майерс Сквибб». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.